

АЛГОРИТМ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ ПОСЛЕ СИСТЕМНОГО ТРОМБОЛИЗИСА

Работа поддержана Грантом Президента Российской Федерации
по государственной поддержке ведущих научных школ РФ НШ-6088.2014.7

Системная тромболитическая терапия пациентов с ишемическим инсультом является эффективным методом лечения у определенной категории больных в течение первых 4,5 ч после появления первых симптомов заболевания. Вместе с тем, согласно протоколу ее проведения, назначение любых антитромботических препаратов в течение первых суток после тромболиза противопоказано. С другой стороны, по истечении 24 ч после проведения тромболиза остается необходимость назначения антитромботических препаратов с целью вторичной профилактики инсульта. Нами продемонстрирован собственный опыт применения тромбоцитарных антиагрегантов у больных с ишемическим инсультом после тромболитической терапии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, системный тромболизис, антиагреганты, ацетилсалициловая кислота

Стратегическими направлениями лечения ишемического инсульта (ИИ) являются нейропротекция и реперфузия. Под нейропротекцией подразумевают назначение ЛС, способствующих сохранению жизнеспособности нейронов. Несмотря на большое количество экспериментальных работ по поиску и изучению препаратов с нейропротекторной активностью, в настоящее время убедительной доказательной базы в отношении этого подхода к лечению пациентов с ИИ не существует [1]. Вместе с тем второе стратегическое направление терапии острых ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) – реперфузия, т. е. назначение препаратов, вызывающих растворение тромба, вызвавшего закупорку сосудов головного мозга, или направленных на профилактику повторного тромбообразования, – является не только патогенетически обоснованным, но и подкрепленным доказательной базой рандомизированных контролируемых исследований. Из всего многообразия препаратов, обладающих антитромботическими свойствами, два класса – фибринолитики (альтеплаза) и антиагреганты (ацетилсалициловая кислота) имеют самый высокий уровень доказательности при их назначении в остром периоде ишемических НМК.

Внутривенное введение альтеплазы (рекомбинантного тканевого активатора пламиногена, rt-PA) в дозе 0,9 мг/кг в первые 4,5 ч от начала ИИ получило самый высокий уровень доказательности (класс I, уровень A) и рекомендовано к применению как в европейских (ESO, 2008/2009) [1], так и североамериканских (AHA-ASA, 2013) [2] руководствах по ведению пациентов с острым ИИ. Наиболее важным преимуществом данного вида лечения ИИ является улучшение

функционального исхода: так, по данным анализа лечения 23942 пациентов из регистра SITS-MOST, уровень функциональной независимости составил соответственно 57% и 60% для пациентов, которым была проведена терапия rt-PA соответственно в первые 3 ч и в интервале 3–4,5 ч от развития первых симптомов заболевания [3].

Ацетилсалициловая кислота (АСК) является единственным антиагрегантным препаратом, эффективность которого при назначении в остром периоде ИИ подкреплена данными доказательной медицины. Следует отметить, что первый в мировой клинической практике опыт использования малых доз АСК (1 мг на 1 кг веса в сутки) у больных с острой цереброваскулярной патологией, осуществленный в НИИ неврологии РАМН, показал быстрое и стойкое устранение гиперагрегабельности тромбоцитов вследствие почти 3-кратного снижения концентрации тромбоксана A_2 в крови вне зависимости от пола больных и вида ишемического НМК [4]. Оценке эффективности терапии АСК при ее назначении в первые 48 ч ИИ посвящено два крупных исследования: IST [5] и CAST [6]. Сопоставление результатов этих двух исследований позволило рекомендовать как можно более раннее назначение АСК при ИИ [1, 2].

Широко применяемые с целью вторичной профилактики атеротромботического инсульта тромбоцитарные антиагреганты клопидогрел и Агренокс (комбинация АСК и дипиридамола замедленного высвобождения) не нашли доказательств своей эффективности в лечении пациентов в остром периоде ИИ. Также распространенные в кардиологии подходы лечения острого коронарного синдрома с применением «нагрузочных» доз антиагрегантов, комбинации клопидогрела и АСК в остром периоде ИИ сопряжены с большим риском геморрагических осложнений и не рекомендованы к повседневному применению.

Следует иметь в виду, что при прочих равных условиях применение антиагрегантов (АСК) в остром периоде ИИ не является альтернативой тромболитической терапии. Также не рекомендовано применение АСК в первые 24 ч после проведения тромболитизиса [1, 2].

Вместе с тем следует подчеркнуть, что несмотря на доказанную эффективность, тромболитизис по своей сути является симптоматической терапией, поскольку субстратом для его назначения является лишь тромб/эмбол, вызвавший окклюзию экстра- или интрацеребральной артерии, в то время как причина тромбообразования (атеросклероз брахиоцефальных артерий с наличием стенозирующей просвет бляшки, кардиальная патология с развитием внутрикамерного или клапанного тромбообразования, протромботическое состояние крови и др.) не устраняется [7]. С этим связана довольно высокая частота развития реокклюзии/ретромбоза экстра- или интрацеребральных артерий в первые сутки после успешно проведенной тромболитической терапии, регистрируемая в среднем у трети пациентов, достигших полного восстановления кровотока (реканализации) на фоне применения rt-PA [8], поскольку, как было сказано выше, назначение как АСК, так и иных антитромботических препаратов в течение первых 24 ч противопоказано.

Следует отметить, что спустя сутки после проведения системного тромболитизиса пациентам с ИИ абсолютно показана антитромботическая терапия, прежде всего с позиций вторичной профилактики инсульта. По данным исследования EXPRESS, риск повторного ИИ составляет до 10% в течение первой недели после перенесенного острого ишемического церебрального эпизода. При этом раннее назначение препаратов, направленных на профилактику ИИ, позволяет уменьшить риск повторного инсульта на 80% [9].

Нами обобщен собственный опыт антитромботической терапии у пациентов с ИИ после внутривенной тромболитической терапии rt-PA. В клинике ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН наблюдалось 60 пациентов (18 женщин, 42 мужчины) с острым ИИ, которым, согласно международным рекомендациям [1, 2], была произведена внутривенная тромболитическая терапия препаратом альтеплаза (rt-PA, Актилизе®). Средний возраст обследованных пациентов составил 61 (55, 67) год. Среднее время от момента развития симптоматики до поступления пациентов в стационар (time-to-door) составило 150 (118, 170,5) минут. Среднее время от поступления до начала тромболитической терапии (door-to-needle time) составило 40,5 (30, 60) минут. Средняя оценка выраженности неврологической симптоматики при поступлении составила 14 (10, 17) баллов по шкале NIHSS. Распределение пациентов в соответствии с подтипами ИИ представлено на рисунке 1.

Как видно из рисунка 1, в 41,7% случаев тромболитизис был проведен пациентам с кардиоэмболическим ИИ, в 28,3% – с атеротромботическим ИИ, а у 21,7% больных атеротромбоз и кардиогенная тромбоэмболия были двумя установленными этиопатогенетическими факторами развития инсульта.

Исходы инсульта на фоне тромболитической терапии нами оценивались по модифицированной шкале Рэнкина

(mRS) спустя 3 мес. после возникновения неврологических нарушений. Благоприятным исходом инсульта считали достижение пациентом оценки 2 и менее баллов по mRS. Подобного результата удалось добиться у 53,3% пациентов (рис. 2). В целом исходы после проведенной тромболитической терапии в группе наблюдавшихся пациентов соответствуют данным международных плацебо-контролируемых исследований, а также данным международного регистра SITS [3, 10, 11].

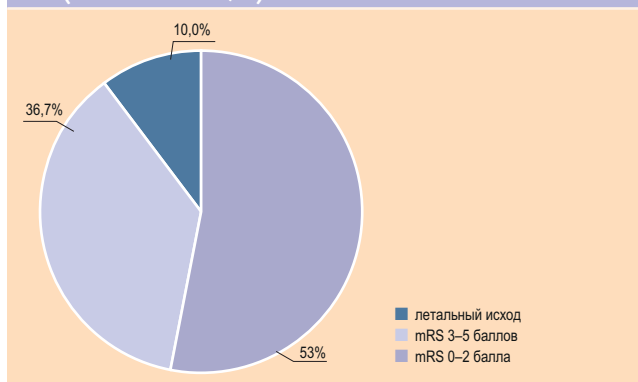
Реканализация оценивалась нами у всех пациентов с помощью проведения КТ- или МР-ангиографии до и сразу после проведения тромболитизиса. Полное восстановление кровотока, по данным ангионейровизуализации, отмечалось у 31 пациента (51,7%).

В течение первых суток после ТЛТ антитромботическая терапия не назначалась, как того требуют отечественные и международные рекомендации по проведению тромболитизиса. Учитывая необходимость назначения антитромботической терапии спустя 24 ч после тромболитизиса, нами производилась оценка состояния системы гемостаза, включавшая исследование агрегации тромбоцитов и коагулограммы. Исследование агрегации тромбоцитов (под воздействием индукторов – адреналина и АДФ) проводилось по методу G. Born, 1962 [12], усовершенствованному J. O'Brien, 1964 [13], при воздействии АДФ в конечной концентрации $1,2 \times 10^{-6}$ мМ [АТ-АДФ] и адреналина в концентрации $6,2 \times 10^{-6}$ мМ

Рисунок 1. Распределение обследованных пациентов по подтипам инсульта (в соответствии с критериями TOAST) (число больных)



Рисунок 2. Функциональные исходы пациентов с инсультом (число больных, %)



[АТ-Адр] на агрегометре Алат 2 (Biola Ltd., Россия). Основные гемостатические показатели исследовались с помощью автоматического коагулометра ACL 9000 (Instrumentation Laboratory, США).

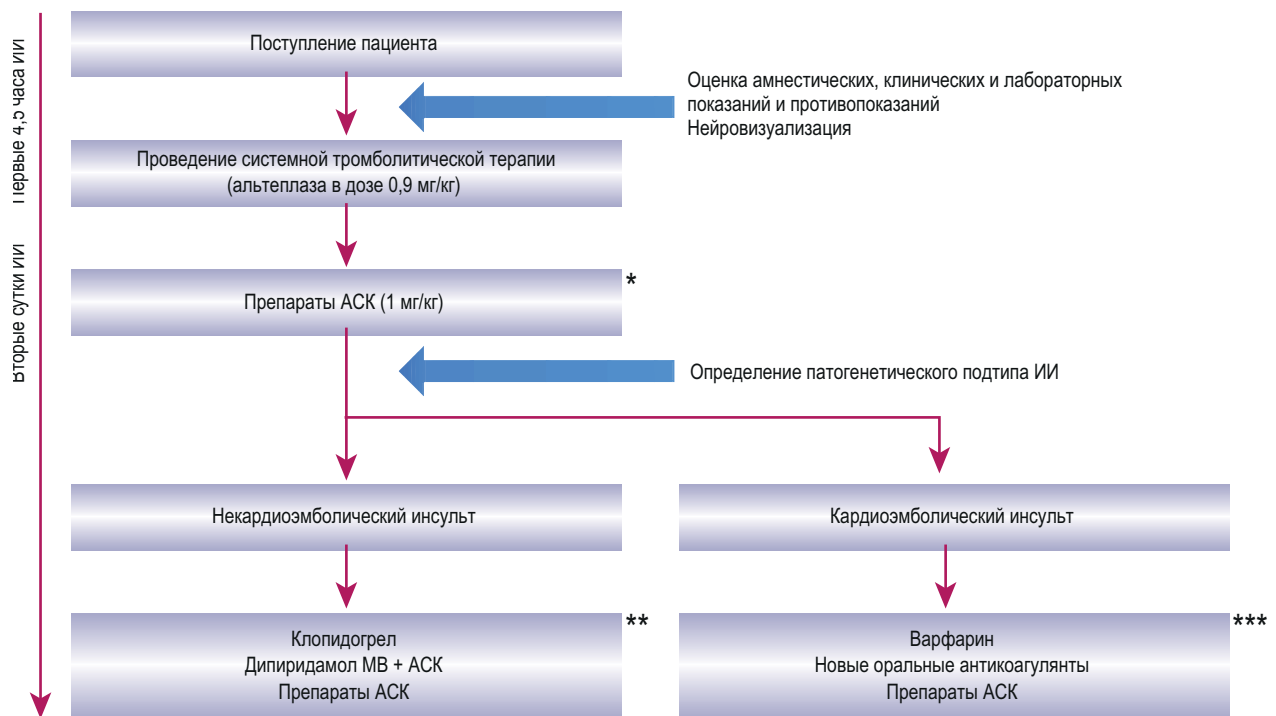
Показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов спустя сутки после тромболитической терапии составили соответственно 41 (27, 52)% и 42 (23, 63)%, что статистически достоверно превышало соответствующие показатели группы сравнения (60 пациентов с ИИ спустя 24 ч после развития симптоматики, которым не была проведена тромболитическая терапия, сопоставимые по основным демографическим и клиническим характеристикам: средний возраст 64 (57, 73) года, 21 женщина (35%), 39 мужчин (65%), оценка по NIHSS 10,5 (6,5, 14,25) баллов), где агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ составила 29 (22, 41)%, под влиянием адреналина – 28,5 (21, 43)% ($p < 0,05$). Показатели коагулограммы (фибриноген, гематокрит, протромбиновое время, международное нормализованное отношение, протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время) статистически не отличались у пациентов, которым производился тромболитизис, и пациентов группы сравнения.

Учитывая полученные данные агрегации тромбоцитов, по истечении 24 ч ИИ всем пациентам, которым был произведен системный тромболитизис, назначался прием препаратов АСК в дозе 1 мг/кг массы тела, а в дальнейшем, по резуль-

татам клинико-инструментального обследования, тактика антитромботической терапии менялась в зависимости от подтипа ИИ (рис. 3). Всем пациентам с некардиоэмболическим инсультом (включая атеротромботический ИИ, лакунарный ИИ, неуточненный ИИ и инсульт неясной этиологии) назначались антиагреганты: 27 пациентам была назначена монотерапия препаратами АСК, пяти больным – монотерапия клопидогрелом, двум – комбинация дипиридамола медленного высвобождения (дипиридамола МВ) и АСК. 19 пациентам с кардиоэмболическим ИИ на фоне хронической фибрилляции предсердий были назначены оральные антикоагулянты (16 из них – варфарин), в одном случае – комбинация варфарина и АСК.

Выбор антитромботического препарата для вторичной профилактики ИИ носил индивидуализированный и персонализированный характер. В первую очередь определялись показатели агрегации тромбоцитов под воздействием индукторов агрегации (адреналина и АДФ). Указанная методика [12, 13] позволяет не только оценивать показания к назначению тромбоцитарных антиагрегантов, но и производить мониторинг их эффективности. Не менее важным в выборе средств рациональной антитромботической терапии и вторичной профилактики ИИ является спектр побочных эффектов используемых ЛС. Так, для антиагрегантных препаратов учитывалась относительно высокая частота развития гастроинтестинальных кровотечений на фоне их приема, что обу-

Рисунок 3. Алгоритм антитромботической терапии у пациентов после системного тромболитизиса (в представленном алгоритме не указано место прямых антикоагулянтов, назначаемых пациентам с выраженными двигательными нарушениями для профилактики венозных тромбозов эмболических осложнений)



* Препараты АСК назначаются всем пациентам спустя 24 ч после тромболитической терапии вне зависимости от патогенетического подтипа ИИ. – ** Выбор антиагрегантного препарата осуществляется индивидуально, в соответствии с характером сопутствующей патологии, социально-экономическими аспектами. – *** Выбор препаратов вторичной профилактики при кардиоэмболическом инсульте осуществляется индивидуально, в зависимости от характера кардиальной патологии (клапанная/неклапанная фибрилляция предсердий, постинфарктный кардиосклероз и т. д.), социально-экономических аспектов.

славляло выбор современных препаратов АСК с минимизированными ulcerогенными свойствами (например, комбинация АСК и окиси магния, кишечнорастворимые формы препаратов АСК), клопидогрела. Не менее важным аспектом выбора антиагреганта является спектр сопутствующей соматической патологии, поражение одного или нескольких сосудистых бассейнов. К сожалению, также немаловажным фактором выбора препарата, обуславливающим комплаентность его длительного приема, являлась и социально-экономическая сторона (стоимость препаратов). При выборе препаратов для вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта также принимался во внимание характер кардиальной патологии (например, при фибрилляции предсердий назначались оральные антикоагулянты, при постинфарктном кардиосклерозе – тромбоцитарные антиагреганты), спектр сопутствующей патологии, а также социально-экономические аспекты длительного приема тех или иных препа-

ратов (включая возможность регулярного контроля международного нормализованного отношения при назначении варфарина и др.).

Следует отметить, что подобный персонифицированный подход позволил добиться отсутствия повторных сердечно-сосудистых катастроф (ИИ, инфаркт миокарда, сосудистая смерть) в течение года наблюдения за пациентами, пережившими острейший период ИИ.

Таким образом, алгоритм антитромботической терапии у пациентов с ИИ после проведенной системной тромболитической терапии заключается в назначении препаратов АСК, начиная со вторых суток инсульта, с последующей индивидуализацией терапии в зависимости от патогенетического подтипа инсульта, лабораторных данных (прежде всего агрегации тромбоцитов), спектра побочных эффектов препаратов и сопутствующей патологии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008-2009. URL: <http://www.eso-stroke.org/recommendations>.
2. Jauch E et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2013, 44: published online January 31, 2013.
3. Ahmed N et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3–4,5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurology*, 2010, 9: 866-74.
4. Суслина З.А., Высоцкая В.Г. Антиагрегационное действие и клинический эффект малых доз аспирина при лечении больных с цереброваскулярной патологией на фоне артериальной гипертензии. *Клиническая медицина*, 1983, 9: 51-59.
5. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*, 1997, 349: 1569-1581.
6. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*, 1997, 349: 1641-1649.
7. Пирадов М.А. Интенсивная терапия инсульта: взгляд на проблему. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2007, 1: 17-22.
8. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*, 2002, 59: 862-67.
9. Rothwell P.M. et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet*, 2007, 370: 1432-42.
10. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1581-7.
11. Lees K et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*, 2010, 375: 1695-703.
12. Born G. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature*, 1962, 194: 927-9.
13. O'Brien J. A comparison of platelet aggregation produced by seven compounds and a comparison of their inhibitors. *J Clin Pathol.*, 1964, 17: 275-81.